

#3
may
05/25/01

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of:

ANGEL et al.

Serial No. Not assigned

Filed:

For: HARD CAPSULES COMPRISING POLYMERS OF VINYL
ESTERS AND POLYETHERS, THEIR USE AND PRODUCTION

JC996 U.S. PTO
09/811542
03/20/01

CLAIM TO PRIORITY

Hon. Commissioner of Patents
and Trademarks
Washington, D.C. 20231

Sir:

The benefit of the filing date of the following prior foreign application filed in Germany under the International (Paris) Convention for the Protection of Industrial Property (Stockholm Act July 14, 1967) is hereby requested and the right of priority provided in 35 U.S.C. 119 is hereby claimed.

Germany: 100 15 468.9

Filed : March 9, 2000

A certified copy of the priority document is attached.

Respectfully submitted,

KEIL & WEINKAUF



Herbert B. Keil
Reg. No. 18,967

1101 Connecticut Avenue, N.W.
Washington, D.C. 20036
(202) 659-0100

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Jc996 U.S. PTO

09/811542



03/20/01

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 100 15 468.9

Anmeldetag: 29. März 2000

Anmelder/Inhaber: BASF Aktiengesellschaft,
Ludwigshafen/DE

Bezeichnung: Hartkapseln, enthaltend Polymerisate von
Vinylestern und Polyethern, deren Verwendung
und Herstellung

IPC: C 08 F, C 08 L

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 18. Januar 2001
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Brand

Patentansprüche

1. Hartkapseln enthaltend

5

(A) Polymerisate, die erhältlich sind durch radikalische Polymerisation von

10

a) mindestens einem Vinylester von C₁-C₂₄-Carbonsäuren in Gegenwart von

b) polyetherhaltigen Verbindungen und

15

c) gegebenenfalls eines oder mehreren weiteren copolymerisierbaren Monomeren c) und anschließender zumindest teilweiser Verseifung der Esterfunktionen der ursprünglichen Monomere a),

20

mit der Maßgabe, daß bei Abwesenheit eines weiteren copolymerisierbaren Monomers c), die polyetherhaltige Verbindung b) ein mittleres Molekulargewicht $\leq 10\,000$ (Zahlenmittel) haben muß,

25

(B) gegebenenfalls strukturverbessernde Hilfsstoffe und

(C) weitere übliche Bestandteile.

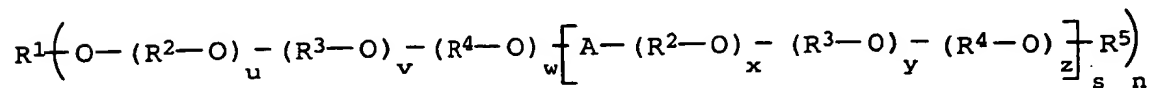
30

2. Hartkapseln gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymerisate (A) erhältlich sind durch radikalische Polymerisation von

a) mindestens einem Vinylester von C₁-C₂₄-Carbonsäuren in Gegenwart von

35

b) polyetherhaltigen Verbindungen der allgemeinen Formel I



40

2

in der die Variablen unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

5 R^1 Wasserstoff, C_1 - C_{24} -Alkyl, R^6 -C(=O)-, R^6 -NH-C(=O)-, Polyalkoholrest;

R^5 Wasserstoff, C_1 - C_{24} -Alkyl, R^6 -C(=O)-, R^6 -NH-C(=O)-;

10 R^2 bis R^4
 $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-CH_2-CH(R^6)-$,
 $-CH_2-CHOR^7-CH_2-$;

R^6 C_1 - C_{24} -Alkyl;

15 R^7 Wasserstoff, C_1 - C_{24} -Alkyl, R^6 -C(=O)-, R^6 -NH-C(=O)-;

A $-C(=O)-O$, $-C(=O)-B-C(=O)-O$,
 $-C(=O)-NH-B-NH-C(=O)-O$;

20 B $-(CH_2)_t-$, Arylen, ggf. substituiert;

n 1 bis 1000 (1-200);

25 s 0 bis 1000 (0-200);

t 1 bis 12 (1-12);

u 1 bis 5000 (1-250);

30 v 0 bis 5000 (0-250);

w 0 bis 5000 (0-250);

35 x 0 bis 5000 (0-250);

y 0 bis 5000 (0-250);

z 0 bis 5000 (0-250);

40 und

c) gegebenenfalls eines oder mehreren weiteren copoly-
 merisierbaren Monomeren

45

3

und anschließender zumindest teilweiser Verseifung der Esterfunktionen der ursprünglichen Monomeren a), mit der Maßgabe, daß b) bei Abwesenheit von c) ein mittleres Molekulargewicht (Zahlenmittel) zwischen 300 und 10000 besitzt und n-z, die in Klammern angegebenen Werte haben.

5

3. Hartkapseln gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymerisate (A) erhältlich sind durch radikalische Polymerisation von

10

a) mindestens einem Vinylester von C₁-C₂₄-Carbonsäuren in Gegenwart von

15

b) polyetherhaltigen Verbindungen der allgemeinen Formel I mit einem mittleren Molekulargewicht von 300 bis 100000 (nach dem Zahlenmittel), in der die Variablen unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

20

R¹ Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, R⁶-C(=O)-, R⁶-NH-C(=O)-, Polyalkoholrest;

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, R⁶-C(=O)-, R⁶-NH-C(=O)-;

25

R² bis R⁴

-(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -CH₂-CH(R⁶)-,
-CH₂-CHOR⁷-CH₂-;

30

R⁶ C₁-C₁₂-Alkyl;

R⁷ Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, R⁶-C(=O)-, R⁶-NH-C(=O)-;

n 1 bis 8;

s 0;

35

u 2 bis 2000 (2-250);

v 0 bis 2000 (0-250);

40

w 0 bis 2000 (0-250);

und

45

c) gegebenenfalls eines oder mehreren weiteren copolymerisierbaren Monomeren

4

und anschließender zumindest teilweiser Verseifung der Esterfunktionen der ursprünglichen Monomeren a), mit der Maßgabe, daß b) bei Abwesenheit von c) ein mittleres Molekulargewicht (Zahlenmittel) zwischen 300 und 10000 besitzt und u-w, die in Klammern angegebenen Werte haben.

4. Hartkapseln gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymerisate (A) erhältlich sind durch radikalische Polymerisation von

a) mindestens einem Vinylester von C_1 - C_{24} -Carbonsäuren in Gegenwart von

b) polyetherhaltigen Verbindungen der allgemeinen Formel I mit einem mittleren Molekulargewicht von 500 bis 50000 (nach dem Zahlenmittel), in der die Variablen unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

R^1 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, R^6 -C(=O)-, R^6 -NH-C(=O)-;

R^5 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, R^6 -C(=O)-, R^6 -NH-C(=O)-;

R^2 bis R^4

$-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-CH_2-CH(R^6)-$,
 $-CH_2-CHOR^7-CH_2-$;

R^6 C_1 - C_6 -Alkyl;

R^7 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, R^6 -C(=O)-, R^6 -NH-C(=O)-;

n 1;

s 0;

u 5 bis 1000 (5-250);

v 0 bis 1000 (0-250);

w 0 bis 1000 (0-250);

und

c) gegebenenfalls eines oder mehreren weiteren copolymerisierbaren Monomeren

5

und anschließender zumindest teilweiser Verseifung der Esterfunktionen der ursprünglichen Monomeren a), mit der Maßgabe, daß b) bei Abwesenheit von c) ein mittleres Molekulargewicht (Zahlenmittel) zwischen 300 und 10000 besitzt und u-w, die in Klammern angegebenen Werte haben.

5

5. Hartkapseln gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymerisate (A) erhältlich sind durch radikalische Polymerisation von

10

a) mindestens einem Vinylester von C_1 - C_{24} -Carbonsäuren in Gegenwart von

b) polyetherhaltigen Verbindungen und

15

c) gegebenenfalls 0 bis 20 Gew.-% eines oder mehreren weiteren copolymerisierbaren Monomeren

und anschließender zumindest teilweiser Verseifung der Esterfunktionen der ursprünglichen Monomeren a), dadurch gekennzeichnet, daß die polyetherhaltigen Verbindungen b) durch Polymerisation von ethylenisch ungesättigten alkylenoxidhaltigen Monomeren und gegebenenfalls weiteren copolymerisierbaren Monomeren hergestellt worden sind.

20

25

6. Hartkapseln gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß bei Anwesenheit mindestens eines weiteren copolymerisierbaren Monomers c), dieses ausgewählt wird aus der Gruppe:

30

Acrylsäure, Methacrylsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Crotonsäure, Maleinsäureanhydrid sowie dessen Halbester, Methylacrylat, Methylmethacrylat, Ethylacrylat, Ethylmethacrylat, n-Butylacrylat, n-Butylmethacrylat, t-Butylacrylat, t-Butylmethacrylat, Isobutylacrylat, Isobutylmethacrylat, 2-Ethylhexylacrylat, Stearylacrylat, Stearylmethacrylat, N-t-Butylacrylamid, N-Octylacrylamid, 2-Hydroxyethylacrylat, Hydroxypropylacrylate, 2-Hydroxyethylmethacrylat, Hydroxypropylmethacrylate, Alkylenglykol(meth)acrylate, Styrol, ungesättigte Sulfonsäuren wie z.B. Acrylamidopropansulfonsäure, Vinylpyrrolidon, Vinylcaprolactam, Vinylether (z.B.: Methyl-, Ethyl-, Butyl- oder Dodecylvinylether), Vinylformamid, Vinylmethylacetamid, Vinylamin, 1-Vinylimidazol, 1-Vinyl-2-methylimidazol, N,N-Dimethylaminomethylmethacrylat und N-[3-(dimethylamino)propyl]methacrylamid; 3-Methyl-1-vinylimidazoliumchlorid, 3-Methyl-1-vinylimidazoliummethylsulfat, N,N-Dimethylaminoethylmethacrylat, N-[3-(dimethylamino)-

35

40

45

6

propyl]methacrylamid quaternisiert mit Methylchlorid, Methylsulfat oder Diethylsulfat.

7. Hartkapseln gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Mengenverhältnisse
- 5
- a) 10 bis 98 Gew.-%
 - b) 2 bis 90 Gew.-%
 - c) 0 bis 50 Gew.-%
- 10
- betragen.
8. Hartkapseln gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Mengenverhältnisse
- 15
- a) 50 bis 97 Gew.-%
 - b) 3 bis 50 Gew.-%
 - c) 0 bis 20 Gew.-%
- 20
- betragen.
9. Hartkapseln gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Mengenverhältnisse
- 25
- a) 65 bis 97 Gew.-%
 - b) 3 bis 35 Gew.-%
 - c) 0 bis 20 Gew.-%
- 30
- betragen.
10. Hartkapseln gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die erhaltenen Polymerisate nachträglich durch eine polymeranaloge Umsetzung vernetzt werden.
- 35
11. Hartkapseln gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß für die nachträgliche Vernetzung Dialdehyde, Diketone, Dicarbonsäuren, Borsäure, Borsäuresalze sowie Salze mehrwertiger Kationen eingesetzt werden.
- 40
12. Hartkapseln, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß als strukturverbessernde Hilfstoffe (B) folgende Verbindungsklassen eingesetzt werden:
- 45
- a) Polymere mit einem Molekulargewicht größer 50000
 - b) Stoffe, die zu einer Vernetzung der Polymerketten der Polymere führen,

c) sowie gegebenenfalls Stoffen, die zu einer Vernetzung der Polymerketten der strukturverbessernden Hilfsstoffen führen.

- 5 13. Hartkapseln gemäß einem der Ansprüche 1-12, dadurch gekennzeichnet, daß als strukturverbessernde Hilfsstoffe Polymere aus folgenden Stoffklassen eingesetzt werden:

10 Polyaminosäuren, wie Gelatine, Zein, Sojaprotein sowie Derivate davon, Polysaccharide wie Stärke, abgebaute Stärke, Maltodextrine, Carboxymethylstärke, Cellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Ethylcellulose, Celluloseacetat, Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylcelluloseacetatphthalat, Hydroxypropylcelluloseacetatsuccinat, Hemicellulose, Galactomannane, Pectine, Alginate, Carrageenane, Xanthan, Gellan, Dextran, Curdlan, Pullulan, Gummi arabicum, Chitin, sowie Derivate davon, synthetische Polymere wie Polyacrylsäure, Polymethacrylsäure, Copolymerisate aus Acrylsäure- und Methacrylsäureestern, Polyvinylalkohole, Polyvinylacetat, Polyethylenglykole, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockpolymere, Polyvinylpyrrolidone sowie Derivate davon.

- 25 14. Hartkapseln gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß als weitere übliche Hüllbestandteile Füllstoffe, Formtrennmittel, Rieselhilfsmittel, Farbstoffe, Pigmente, Opakisierungsmittel, Aromen, Süßstoffe, Weichmacher, Konservierungsmittel und/oder Wirkstoffe enthalten sind.

- 30 15. Hartkapseln gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Hülle besteht aus 10 bis 100 % Polymerisaten von Vinylestern auf Polyether gegebenenfalls 0 bis 80 % strukturverbessernden Hilfsstoffen und gegebenenfalls 0 bis 30 % weiteren üblichen Bestandteilen.

16. Hartkapseln gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15, erhältlich durch das Tauchverfahren.

- 40 17. Hartkapseln gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe, Vitamine, Carotinoide, Mineralstoffe, Spurenelemente, Nahrungsergänzungsmittel, kosmetische Wirkstoffe, Pflanzenschutzmittel, Badezusätze, Parfüm, Aroma, Reinigungsmittel oder Waschmittel beinhalten.

8

18. Hartkapseln gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß in der Hülle 20 bis 80 %, eines magensaftresistenten Polymers enthalten sind.
- 5 19. Hartkapseln gemäß einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß zur Erzielung einer Magensaftresistenz nach der Herstellung mit pharmazeutisch üblichen Coatingverfahren ein magensaftresistenter Überzug aufgebracht wird.
- 10 20. Verwendung der Hartkapseln gemäß einem der Ansprüche 1 bis 19, für pharmazeutische Anwendungen.
21. Verwendung der Hartkapseln gemäß einem der Ansprüche 1 bis 20 für kosmetische Anwendungen, Anwendungen im Pflanzenschutz, 15 für Reinigungsmittel oder Nahrungsergänzungsmittel.
22. Verwendung von Polymerisaten, die erhältlich sind durch radikalische Polymerisation von
- 20 a) mindestens einem Vinylester von C₁-C₂₄-Carbonsäuren in Gegenwart von
- b) polyetherhaltigen Verbindungen und
- 25 c) gegebenenfalls eines oder mehreren copolymerisierbaren Monomeren
- und anschließender zumindest teilweiser Verseifung der Esterfunktionen der ursprünglichen Monomeren a) mit der Maßgabe, 30 daß b) bei Abwesenheit von c) ein mittleres Molekulargewicht (Zahlenmittel) zwischen 300 und 10.000 besitzt zur Herstellung von Hartkapseln gemäß einem der Ansprüche 1 bis 21.

35

40

45

Hartkapseln, enthaltend Polymerisate von Vinylestern und Polyethern, deren Verwendung und Herstellung

5 Beschreibung

- Die vorliegende Erfindung betrifft Hartkapseln, z.B. für pharmazeutische Anwendungen enthaltend Polymerisate, hergestellt durch Polymerisation von Vinylestern und gegebenenfalls eines weiteren
- 10 radikalisch copolymerisierbaren Monomeren in Gegenwart einer polyetherhaltigen Verbindung, und anschließende zumindest teilweise Verseifung, enthaltend strukturverbessernde Hilfsstoffe sowie weitere übliche Hüllbestandteile, deren Verwendung und Herstellung.
- 15 Hartkapseln zeichnen sich dadurch aus, daß die Kapseln als zweiteilige, zusammengesteckte Leerkapseln produziert werden, die erst nach der Produktion gefüllt und verschlossen werden. Die Hartkapseln werden in den überwiegenden Fällen aus wäßriger
- 20 Lösung im sogenannten Tauchverfahren (S. Stegmann, PZ Prisma, 5, 42-56, 1998) hergestellt. Eine Übersicht zum Stand der Technik des Spritzgießens zur Herstellung von pharmazeutischen Hartkapseln aus Stärke oder Gelatine ist von L. Eith et al. in Drug Dev. Ind. Pharm., 12, 2113-2126 (1986) gegeben. Bei näherer
- 25 Betrachtung dieser Verarbeitung ist klar, daß die beiden Kapselteile mechanisch sehr stabil sein müssen, zumal die Füllmaschinen sehr schnell laufen und Formveränderungen sich sehr störend auf den Füllprozeß auswirken würden.
- 30 Da die beiden Formteile nach Befüllen dicht zusammengefügt werden, ist notwendig, daß das Kapselmateriel eine ausreichende Formstabilität aufweist.
- Außerdem werden Hartkapseln für medizinische Anwendungen
- 35 häufig zur Erhöhung der Lagerstabilität in sogenannten Blisterverpackungen verpackt. Beim Herausdrücken der Hartkapseln aus diesen Verpackungen findet eine mechanische Belastung statt, die nicht zu einem Verformen der Hartkapseln führen darf. Notwendigerweise müssen Hartkapseln deshalb eine ausreichende
- 40 mechanische Stabilität aufweisen.
- Bisher werden Hartkapseln für pharmazeutische Darreichungsformen überwiegend aus Gelatine hergestellt. Gelatine weist jedoch einige entscheidende Nachteile auf. So ist Gelatine ein Material
- 45 tierischen Ursprungs und damit nicht kosher. Außerdem bleibt immer ein geringes Restrisiko von BSE, da zu ihrer Herstellung bevorzugt Gelatine von Rindern verwendet wird. Die Gewinnung

2

einer geeigneten Gelatine ist sehr aufwendig und erfordert eine strenge Überwachung des Prozesses. Trotzdem sind die Chargenunterschiede aufgrund des tierischen Ursprungs, der einer gewissen Variabilität unterliegt, groß. Gelatine ist mikrobiell
5 sehr anfällig, da sie einen guten Nährboden für Mikroorganismen darstellt. Bei der Herstellung, wie auch der Verwendung von solchen Verpackungsmaterialien müssen deshalb entsprechende Maßnahmen ergriffen werden. Häufig ist der Einsatz von Konservierungsmitteln unerlässlich.

10

Da Gelatine an sich ein sehr sprödes, wenig flexibles Material ist, muß es entsprechend weichgemacht werden, das heißt es müssen Weichmacher in Form von niedermolekularen Verbindungen zugesetzt werden. Diese erforderlichen Weichmacher treten häufig von der
15 Hülle in das Füllgut über und führen dort zu Veränderungen. Die Hülle verarmt an Weichmachern und wird im Laufe der Lagerung spröde und mechanisch instabil.

Die Lösungsgeschwindigkeit von Gelatine ist verhältnismäßig
20 langsam. Für schnelle Wirkstofffreisetzungen wäre eine höhere Auflösungsgeschwindigkeit in Magen- bzw. Darmsaft wünschenswert.

Zahlreiche Stoffe führen mit Gelatine zu Interaktionen wie z.B. Aldehyde, Polyphenole, reduzierende Zucker, mehrwertige Kationen,
25 Elektrolyte, kationische oder anionische Polymere etc., wobei häufig Vernetzung eintritt und die Kapsel nicht mehr oder nur noch ganz langsam zerfällt bzw. sich auflöst. Für ein Arzneimittel sind solche Veränderungen verheerend, da die Wirksamkeit nicht mehr gegeben ist. Auch viele Arzneistoffe führen mit
30 Gelatine zu Interaktionen. Zum Teil bilden sich während der Lagerung Abbauprodukte von Arzneistoffen mit beispielsweise aldehydischer Struktur, die zu einer Vernetzung der Gelatine führen. Da Gelatine sowohl saure wie auch basische Gruppen aufweist, ist verständlich, daß Reaktionen mit anderen geladenen
35 Molekülen leicht eintreten.

Gelatine kann enzymatisch gespalten werden. Verunreinigungen durch Enzyme bzw. von Bakterien abgesonderte Enzyme können die Eigenschaften von Gelatine dramatisch verändern.

40

Aufgrund dieser vielen Nachteile hat es nicht an Versuchen gefehlt, die Gelatine in Hartkapseln ganz oder teilweise zu ersetzen.

45

3

Es sind deshalb Versuche gemacht worden, synthetische Polymerisate zu finden, die für die Herstellung von Hartkapseln eingesetzt werden können.

- 5 Polyvinylalkohol ist beispielsweise für diesen Zweck beschrieben. Polyvinylalkohol weist jedoch eine langsame Lösungsgeschwindigkeit auf, erfordert ebenfalls zusätzliche Weichmacher, die wiederum migrieren können und die, wie oben bereits beschrieben, die Eigenschaften des Füllguts verändern können, und kann
- 10 außerdem in Folge innerer Kristallisation stark verspröden. Insbesondere bei niedriger Umgebungsfeuchte nimmt die Flexibilität im Laufe der Lagerung dramatisch ab.

- In der JP Sho-45-1277 wurde beispielsweise Polyvinylalkohol als
- 15 Grundstoff von Hartkapseln verwendet. In der DE OS-1 965 584 ist ebenfalls die Verwendung von Polyvinylalkohol und anderen Polymeren für die medizinischen Hartkapseln beschrieben.

- Diese Polymerisate erwiesen sich in Technik und Praxis der
- 20 Kapselherstellung und ihrer Anwendung nicht als vollwertiger Ersatz für gebräuchliche Gelatine.

- DE-OS 23 63 853 beschreibt selbsttragende Packungen oder Kapseln für Medikamente, die unter Verwendung von Pfropfcopolymerisaten
- 25 von Polyvinylalkohol auf Polyethylenglykol hergestellt werden. Die für diese Anwendung bevorzugten Pfropfpolymerisate werden durch Pfropfung von Vinylacetat auf Polyethylenglykol mit einem Molekulargewicht von 20000 bis 25000 und anschließender Methanolyse der Vinylacetat-Einheiten hergestellt. Solche Poly-
- 30 merisate sind sehr weich und leicht verformbar.

Pfropfpolymerisate von Polyvinylalkohol auf Polyalkylenglykole sind bereits anderen Patentschriften beschrieben.

- 35 DE 1 077 430 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von Pfropfpolymerisaten von Vinylestern auf Polyalkylenglykole.

- DE 1 094 457 und DE 1 081 229 beschreiben Verfahren zur Herstellung von Pfropfpolymerisaten von Polyvinylalkohol auf Poly-
- 40 alkylenglykolen durch Verseifung der Vinylester und deren Verwendung als Schutzkolloide, wasserlösliche Verpackungsfolien, als Schlichte- und Appreturmittel für Textilien und in der Kosmetik.

- Die Verwendung der beschriebenen Pfropfpolymerisate für Hart-
- 45 kapseln ist nicht offenbart.

4

Die bisher im Stand der Technik beschriebenen Polymerisate weisen aufgrund ihrer Elastizität und Flexibilität zur Herstellung von Hartkapseln unzureichende Eigenschaften auf.

5 Aufgabe der Erfindung war es daher, synthetische Polymerisate mit größerer Formstabilität zur Herstellung von Hartkapseln für pharmazeutische Darreichungsformen zu finden, die der Gelatine und vielen bekannten Ersatzmaterialien überlegen sind.

10 Die Aufgabe wurde erfindungsgemäß gelöst durch Hartkapseln, enthaltend

(A) Polymerisate, die erhältlich sind durch radikalische Polymerisation von

15

a) mindestens einem Vinylester in Gegenwart von

b) polyetherhaltigen Verbindungen und

20

c) gegebenenfalls eines oder mehreren weiteren copolymerisierbaren Monomeren und anschließender zumindest teilweiser Verseifung der Esterfunktionen der ursprünglichen Monomere a),

25 mit der Maßgabe, daß bei Abwesenheit eines weiteren copolymerisierbaren Monomers c), die polyetherhaltige Verbindung b) ein mittleres Molekulargewicht $\leq 10\ 000$ (Zahlenmittel) haben muß.

(B) gegebenenfalls strukturverbessernde Hilfsstoffe und

30

(C) weitere übliche Hüllbestandteile.

Überraschenderweise wurde dabei gefunden, daß insbesondere die Hinzunahme eines weiteren Comonomeren c) bei der Polymerisation

35 zu härteren Polymerisaten führt, die für die Herstellung von Hartkapseln mit verbesserter Formstabilität geeignet sind.

Bei der Herstellung der erfindungsgemäß verwendeten Polymerisate kann es während der Polymerisation zu einer Pfropfung auf die polyetherhaltigen Verbindungen (b) kommen, was zu den vorteilhaften Eigenschaften der Polymerisate führen kann. Es sind jedoch auch andere Mechanismen als Pfropfung vorstellbar.

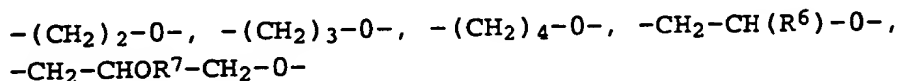
45

5

Je nach Pfropfungsgrad sind unter den erfindungsgemäß verwendeten Polymerisaten sowohl reine Pfropfpolymerisate als auch Mischungen der o.g. Pfropfpolymerisate mit ungepfropften polyetherhaltigen Verbindungen und Homo- oder Copolymerisaten der Monomeren a) und 5 c) zu verstehen.

Als polyetherhaltige Verbindungen (b) können sowohl Polyalkylenoxide auf Basis von Ethylenoxid, Propylenoxid, Butylenoxid und weiteren Alkylenoxiden als auch Polyglycerin verwendet werden.

10 Je nach Art der Monomerbausteine enthalten die Polymere folgende Struktureinheiten.



15

mit

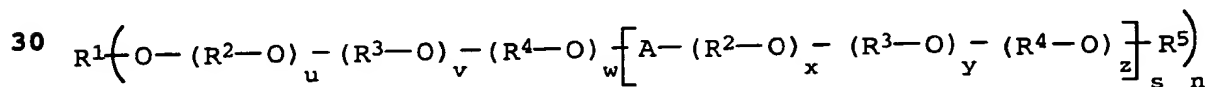
R^6 $\text{C}_1\text{-C}_{24}$ -Alkyl;

20 R^7 Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_{24}$ -Alkyl, $\text{R}^6\text{-C(=O)-}$, $\text{R}^6\text{-NH-C(=O)-}$.

Dabei kann es sich bei den Struktureinheiten sowohl um Homopolymere als auch um statistische Copolymere und Blockcopolymere handeln.

25

Bevorzugt werden als Polyether (b) Polymerisate der allgemeinen Formel I verwendet,

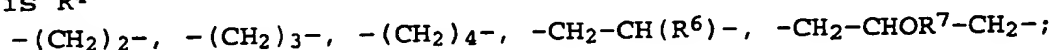


in der die Variablen unabhängig voneinander folgende Bedeutung 35 haben:

R^1 Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_{24}$ -Alkyl, $\text{R}^6\text{-C(=O)-}$, $\text{R}^6\text{-NH-C(=O)-}$, Polyalkoholrest;

40 R^5 Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_{24}$ -Alkyl, $\text{R}^6\text{-C(=O)-}$, $\text{R}^6\text{-NH-C(=O)-}$;

R^2 bis R^4



45 R^6 $\text{C}_1\text{-C}_{24}$ -Alkyl;

6

R⁷ Wasserstoff, C₁-C₂₄-Alkyl, R⁶-C(=O)-, R⁶-NH-C(=O)-;

A -C(=O)-O, -C(=O)-B-C(=O)-O,
-C(=O)-NH-B-NH-C(=O)-O;

5

B -(CH₂)_t-, Arylen, ggf. substituiert;

n 1 bis 1000;

10 s 0 bis 1000;

t 1 bis 12;

u 1 bis 5000;

15

v 0 bis 5000;

w 0 bis 5000;

20 x 0 bis 5000;

y 0 bis 5000;

z 0 bis 5000

25

mit der Maßgabe, daß bei Abwesenheit eines weiteren copoly-
merisierbaren Monomers c),

n 1 bis 200;

30

s 0 bis 200;

t 1 bis 12;

35 u 1 bis 250;

v 0 bis 250;

w 0 bis 250;

40

x 0 bis 250;

y 0 bis 250;

45 z 0 bis 250 bedeutet und das Molekulargewicht des Polyethers
≤ 10000 liegt.

7

Die endständigen primären Hydroxylgruppen der auf Basis von Polyalkylenoxiden hergestellten Polyether sowie die sekundären OH-Gruppen von Polyglycerin können dabei sowohl in ungeschützter Form frei vorliegen als auch mit Alkoholen einer Kettenlänge

- 5 C₁-C₂₄ bzw. mit Carbonsäuren einer Kettenlänge C₁-C₂₄ verethert bzw. verestert werden oder mit Isocyanaten zu Urethanen umgesetzt werden.

Als Alkylreste für R¹ und R⁵ bis R⁷ seien verzweigte oder unverzweigte C₁-C₂₄-Alkylketten, bevorzugt Methyl, Ethyl, n-Propyl,

- 10 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl, 2-Ethylhexyl, n-Octyl, n-Nonyl, n-Decyl, n-Undecyl, n-Dodecyl, n-Tridecyl, n-Tetradecyl, n-Pentadecyl, n-Hexadecyl, n-Heptadecyl, n-Octadecyl, n-Nonadecyl oder
- 20 n-Eicosyl genannt.

Als bevorzugte Vertreter der oben genannten Alkylreste seien verzweigte oder unverzweigte C₁-C₁₂-, besonders bevorzugt

- 25 C₁-C₆-Alkylketten genannt.

Das Molekulargewicht der Polyether liegt im Bereich kleiner 1000000 (nach Zahlenmittel), bevorzugt im Bereich von 300 bis 100000, besonders bevorzugt im Bereich von 500 bis 50000, ganz

30 besonders bevorzugt im Bereich von 800 bis 40000. Bei Abwesenheit eines weiteren copolymerisierbaren Monomeren c) liegt das mittlere Molekulargewicht (Zahlenmittel) der Polyether im Bereich kleiner gleich 10000 (Zahlenmittel), bevorzugt im Bereich von 300 bis 10000, besonders bevorzugt im Bereich von 500 bis 10000.

35

Vorteilhafterweise verwendet man Homopolymerisate des Ethylenoxids oder Copolymerisate, mit einem Ethylenoxidanteil von 40 bis 99 Gew.-%. Für die bevorzugt einzusetzenden Ethylenoxidpolymerisate beträgt somit der Anteil an einpolymerisiertem

- 40 Ethylenoxid 40 bis 100 mol-%. Als Comonomer für diese Copolymerisate kommen Propylenoxid, Butylenoxid und/oder Isobutylenoxid in Betracht. Geeignet sind beispielsweise Copolymerisate aus Ethylenoxid und Propylenoxid, Copolymerisate aus Ethylenoxid und Butylenoxid sowie Copolymerisate aus Ethylenoxid, Propylenoxid und mindestens einem Butylenoxid. Der Ethylenoxidanteil der Copolymerisate beträgt vorzugsweise 40 bis 99 mol-%, der Propylenoxidanteil 1 bis 60 mol-% und der Anteil an Butylenoxid
- 45

8

in den Copolymerisaten 1 bis 30 mol-%. Neben geradkettigen können auch verzweigte Homo- oder Copolymerisate als polyetherhaltige Verbindungen b) verwendet werden.

- 5 Verzweigte Polymerisate können hergestellt werden, indem man beispielsweise an Polyalkoholresten, z.B. an Pentaerythrit, Glycerin oder an Zuckeralkoholen wie D-Sorbit und D-Mannit aber auch an Polysaccharide wie Cellulose und Stärke, Ethylenoxid und gegebenenfalls noch Propylenoxid und/oder Butylenoxide anlagert.
- 10 Die Alkylenoxid-Einheiten können im Polymerisat statistisch verteilt sein oder in Form von Blöcken vorliegen.

- Es ist aber auch möglich, Polyester von Polyalkylenoxiden und aliphatischen oder aromatischen Dicarbonsäuren, z.B. Oxalsäure,
- 15 Bernsteinsäure, Adipinsäure und Terephthalsäure mit Molmassen von 1500 bis 25000, wie z.B. beschrieben in EP-A-0 743 962, als polyetherhaltige Verbindung zu verwenden. Des weiteren können auch Polycarbonate durch Umsetzung von Polyalkylenoxiden mit Phosgen oder Carbonaten wie z.B. Diphenylcarbonat, sowie Polyurethane
- 20 durch Umsetzung von Polyalkylenoxiden mit aliphatischen und aromatischen Diisocyanaten verwendet werden.

- Im folgenden beziehen sich die Zahlenwerte in Klammern auf den Fall, daß kein zusätzlich copolymerisierbares Monomer c) anwesend
- 25 ist.

- Besonders bevorzugt werden als Polyether (b) Polymerisate der allgemeinen Formel I mit einem mittleren Molekulargewicht von 300 bis 100.000 (10.000) (nach dem Zahlenmittel), in der die
- 30 Variablen unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

- R¹ Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, R⁶-C(=O)-, R⁶-NH-C(=O)-, Polyalkoholrest;
- 35 R⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, R⁶-C(=O)-, R⁶-NH-C(=O)-;
- R² bis R⁴
-(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -CH₂-CH(R⁶)-, -CH₂-CHOR⁷-CH₂-;
- 40 R⁶ C₁-C₁₂-Alkyl;
- R⁷ Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, R⁶-C(=O)-, R⁶-NH-C(=O)-;
- n 1 bis 8 (1 bis 8);
- 45 s 0 (0);

9

u 2 bis 2000 (250);

v 0 bis 2000 (250);

5 w 0 bis 2000 (250).

Ganz besonders bevorzugt werden als Polyether b) Polymerisate der allgemeinen Formel I mit einem mittleren Molekulargewicht von 500 bis 50000 (10.000) (nach dem Zahlenmittel), in der die

10 Variablen unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

R¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, R⁶-C(=O)-, R⁶-NH-C(=O)-;R⁵ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, R⁶-C(=O)-, R⁶-NH-C(=O)-;

15

R² bis R⁴-(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -CH₂-CH(R⁶)-, -CH₂-CHOR⁷-CH₂-;R⁶ C₁-C₆-Alkyl;

20

R⁷ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, R⁶-C(=O)-, R⁶-NH-C(=O)-;

n 1 (1);

25 s 0 (0);

u 5 bis 500 (250);

v 0 bis 500 (250);

30

w 0 bis 500 (250).

Des weiteren können als Polyether (b) auch Homo- und Copolymerisate aus polyalkylenoxidhaltigen ethylenisch ungesättigten

35 Monomeren wie beispielsweise Polyalkylenoxid(meth)acrylate, Polyalkylenoxidvinylether, Polyalkylenoxid(meth)acrylamide, Polyalkylenoxidallyamide oder Polyalkylenoxidvinylamide verwendet werden. Selbstverständlich können auch Copolymerisate solcher Monomere mit anderen ethylenisch ungesättigten Monomeren ein-

40 gesetzt werden.

45

10

Für die Polymerisation in Gegenwart der Polyether b) seien als Komponente a) folgende radikalisch polymerisierbare Monomere genannt:

- 5 Vinylester von aliphatischen, gesättigten oder ungesättigten C₁-C₂₄-Carbonsäuren, wie z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Valeriansäure, Isovaleriansäure, Capronsäure, Caprylsäure, Caprinsäure, Undecylensäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Palmitoleinsäure, Stearinsäure, Ölsäure,
- 10 Arachinsäure, Behensäure, Lignocerinsäure, Cerotinsäure sowie Melissensäure.

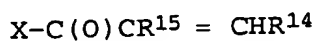
Bevorzugt werden Vinylester der oben genannten C₁-C₁₂-Carbonsäuren, insbesondere der C₁-C₆-Carbonsäuren, verwendet. Ganz

- 15 besonders bevorzugt ist Vinylacetat.

Selbstverständlich können auch Mischungen der jeweiligen Monomeren aus der Gruppe a) copolymerisiert werden.

- 20 Zur Einstellung der gewünschten mechanischen Eigenschaften kann zusätzlich zum Vinylester (a) mindestens ein ethylenisch ungesättigtes copolymerisierbares Comonomeres (c) eingesetzt werden. Der Anteil dieser zusätzlichen Monomere liegt bevorzugt zwischen 0 und 50 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt zwischen 0 und
- 25 20 Gew.-%. Der Begriff ethylenisch ungesättigt bedeutet, daß die Monomere zumindest eine radikalisch polymerisierbare Kohlenstoff-Kohlenstoff Doppelbindung besitzen, die mono-, di-, tri- oder tetrasubstituiert sein kann.

- 30 Die bevorzugten eingesetzten ethylenisch ungesättigten Comonomere (c) können durch die folgende allgemeine Formel beschrieben werden:



35

wobei

X ausgewählt ist aus der Gruppe der Reste -OH, -OM, -OR¹⁶, NH₂, -NHR¹⁶, N(R¹⁶)₂;

40

M ist ein Kation ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Na⁺, K⁺, Mg⁺⁺, Ca⁺⁺, Zn⁺⁺, NH₄⁺, Alkylammonium, Dialkylammonium, Trialkylammonium und Tetraalkylammonium;

45

11

die Reste R^{16} können identisch oder verschieden ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus -H, C_1 - C_{40} linear- oder verzweigt-kettige Alkylreste, N,N-Dimethylaminoethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Methoxyethyl, 2-Ethoxyethyl, Hydroxypropyl, Methoxypropyl oder

5 Ethoxypropyl.

R^{15} und R^{14} sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: -H, C_1 - C_8 linear- oder verzweigt-kettige Alkylketten, Methoxy, Ethoxy, 2-Hydroxyethoxy, 2-Methoxyethoxy und

10 2-Ethoxyethyl.

Repräsentative aber nicht limitierende Beispiele von geeigneten Monomeren (c) sind zum Beispiel Acrylsäure oder Methacrylsäure und deren Salze, Ester und Amide. Die Salze können von jedem

15 beliebigen nicht toxischen Metall, Ammonium oder substituierten Ammonium-Gegenionen abgeleitet sein.

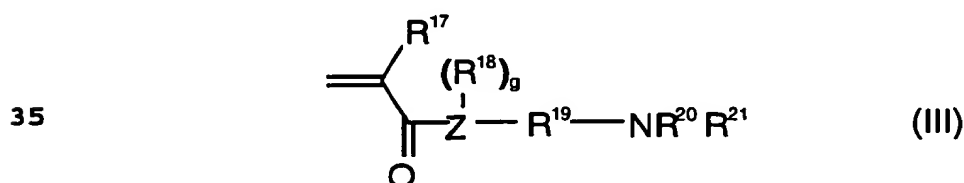
Die Ester können abgeleitet sein von C_1 - C_{40} linearen, C_3 - C_{40} verzweigt-kettigen oder C_3 - C_{40} carbocyclischen Alkoholen, von mehr-

20 fachfunktionellen Alkoholen mit 2 bis etwa 8 Hydroxylgruppen wie Ethylenglycol, Hexylenglycol, Glycerin und 1,2,6-Hexantriol, von Aminoalkoholen oder von Alkoholethern wie Methoxyethanol und Ethoxyethanol, (Alkyl)Polyethylenglykolen, (Alkyl)Polypropylen-glykolen oder ethoxylierten Fettalkoholen, beispielsweise

25 C_{12} - C_{24} -Fettalkoholen umgesetzt mit 1 bis 200 Ethylenoxid-Einheiten.

Ferner eignen sich N,N-Dialkylaminoalkylacrylate- und -methacrylate und N-Dialkylaminoalkylacryl- und -methacrylamide der

30 allgemeinen Formel (III)



mit

- R^{17} = H, Alkyl mit 1 bis 8 C-Atomen,
- 40 R^{18} = H, Methyl,
- R^{19} = Alkylen mit 1 bis 24 C-Atomen, optional substituiert durch Alkyl,
- R^{20}, R^{21} = C_1 - C_{40} Alkylrest,
- Z = Stickstoff für $g = 1$ oder Sauerstoff für $g = 0$
- 45

12

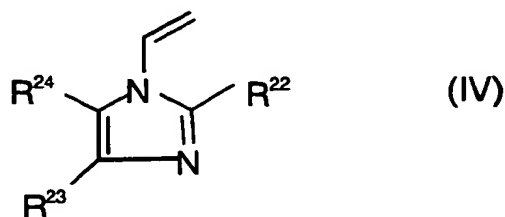
Die Amide können unsubstituiert, N-Alkyl oder N-Alkylamino mono-substituiert oder N,N-dialkylsubstituiert oder N,N-dialkylamino-disubstituiert vorliegen, worin die Alkyl- oder Alkylaminogruppen von C₁-C₄₀ linearen, C₃-C₄₀ verzweigt-kettigen, oder C₃-C₄₀ carbocyclischen Einheiten abgeleitet sind. Zusätzlich können die Alkylaminogruppen quaternisiert werden.

Bevorzugte Comonomere der Formel III sind N,N-Dimethylamino-methyl(meth)acrylat, N,N-Diethylaminomethyl(meth)acrylat, N,N-Dimethylaminoethyl(meth)acrylat, N,N-Diethylaminoethyl(meth)acrylat, N-[3-(dimethylamino)propyl]methacrylamid und N-[3-(dimethylamino)propyl]acrylamid.

Ebenfalls verwendbare Comonomere (c) sind substituierte Acrylsäuren sowie Salze, Ester und Amide davon, wobei die Substituenten an den Kohlenstoffatomen in der zwei oder drei Position der Acrylsäure stehen, und unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₄ Alkyl, -CN, COOH besonders bevorzugt Methacrylsäure, Ethacrylsäure und 3-Cyanoacrylsäure. Diese Salze, Ester und Amide dieser substituierten Acrylsäuren können wie oben für die Salze, Ester und Amide der Acrylsäure beschrieben ausgewählt werden.

Andere geeignete Comonomere (c) sind Allylester von C₁-C₄₀ linearen, C₃-C₄₀ verzweigt-kettigen oder C₃-C₄₀ carbocyclischen Carbonsäuren, Vinyl- oder Allylhalogenide, bevorzugt Vinylchlorid und Allylchlorid, Vinylether, bevorzugt Methyl-, Ethyl-, Butyl- oder Dodecylvinylether, Vinylformamid, Vinylmethylacetamid, Vinylamin; Vinyl lactame, bevorzugt Vinylpyrrolidon und Vinylcaprolactam, Vinyl- oder Allyl-substituierte heterocyclische Verbindungen, bevorzugt Vinylpyridin, Vinyloxazolin und Allylpyridin.

Weiterhin sind N-Vinylimidazole der allgemeinen Formel IV geeignet, worin R²² bis R²⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl steht:



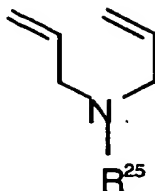
40

45

13

Weitere geeignete Comonomere (c) sind Diallylamine der allgemeinen Formel (V)

5



(V)

mit $R^{25} = C_1$ - bis C_{24} -Alkyl

10

Weitere geeignete Comonomere (c) sind Vinylidenchlorid; und Kohlenwasserstoffe mit mindestens einer Kohlenstoff-Kohlenstoff Doppelbindung, bevorzugt Styrol, alpha-Methylstyrol, tert.-Butylstyrol, Butadien, Isopren, Cyclohexadien, Ethylen, Propylen,

15 1-Buten, 2-Buten, Isobutylen, Vinyltoluol, sowie Mischungen dieser Monomere.

Besonders geeignete Comonomere (c) sind Acrylsäure, Methacrylsäure, Ethylacrylsäure, Methacrylat, Ethylacrylat, Propylacrylat, n-Butylacrylat, iso-Butylacrylat, t-Butylacrylat, 20 2-Ethylhexylacrylat, Decylacrylat, Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat, Propylmethacrylat, n-Butylmethacrylat, iso-Butylmethacrylat, t-Butylmethacrylat, 2-Ethylhexylmethacrylat, Decylmethacrylat, Methylethacrylat, Ethylethacrylat, n-Butylethacrylat, 25 iso-Butylethacrylat, t-Butylethacrylat, 2-Ethylhexylethacrylat, Decylethacrylat, Stearyl(meth)acrylat, 2,3-Dihydroxypropylacrylat, 2,3-Dihydroxypropylmethacrylat, 2-Hydroxyethylacrylat, Hydroxypropylacrylate, 2-Hydroxyethylmethacrylat, 2-Hydroxyethylethacrylat, 2-Methoxyethylacrylat, 2-Methoxyethylmethacrylat, 30 2-Methoxyethylethacrylat, 2-Ethoxyethylmethacrylat, 2-Ethoxyethylethacrylat, Hydroxypropylmethacrylate, Glycerylmonoacrylat, Glycerylmonomethacrylat, Polyalkylenglykol(meth)acrylate, ungesättigte Sulfonsäuren wie zum Beispiel Acrylamidopropansulfonsäure;

35

Acrylamid, Methacrylamid, Ethacrylamid, N-Methylacrylamid, N,N-Dimethylacrylamid, N-Ethylacrylamid, N-Isopropylacrylamid, N-Butylacrylamid, N-t-Butylacrylamid, N-Octylacrylamid, N-t-Octylacrylamid, N-Octadecylacrylamid, N-Phenylacrylamid,

40 N-Methylmethacrylamid, N-Ethylmethacrylamid, N-Dodecylmethacrylamid, 1-Vinylimidazol, 1-Vinyl-2-methylvinylimidazol, N,N-Dimethylaminomethyl(meth)acrylat, N,N-Diethylaminomethyl(meth)acrylat, N,N-Dimethylaminoethyl(meth)acrylat, N,N-Diethylaminoethyl(meth)acrylat, N,N-Dimethylaminobutyl(meth)acrylat, N,N-Diethylaminobutyl(meth)acrylat, N,N-Dimethylaminohexyl(meth)acrylat, 45 N,N-Dimethylaminooctyl(meth)acrylat, N,N-Dimethylaminododecyl(meth)acrylat, N-[3-(dimethylamino)propyl]methacrylamid,

14

N-[3-(dimethylamino)propyl]acrylamid, N-[3-(dimethylamino)-butyl]methacrylamid, N-[8-(dimethylamino)octyl]methacrylamid, N-[12-(dimethylamino)dodecyl]methacrylamid, N-[3-(diethylamino)-propyl]methacrylamid, N-[3-(diethylamino)propyl]acrylamid;

5

Maleinsäure, Fumarsäure, Maleinsäureanhydrid und seine Halbester, Crotonsäure, Itaconsäure, Diallyldimethylammoniumchlorid, Vinyl-ether (zum Beispiel: Methyl-, Ethyl-, Butyl- oder Dodecylvinyl-ether), Vinylformamid, Vinylmethylacetamid, Vinylamin; Methyl-
10 vinylketon, Maleimid, Vinylpyridin, Vinylimidazol, Vinylfuran, Styrol, Styrolsulfonat, Allylkalkohol, und Mischungen daraus.

Von diesen sind besonders bevorzugt Acrylsäure, Methacrylsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Crotonsäure, Maleinsäureanhydrid sowie
15 dessen Halbester, Methylacrylat, Methylmethacrylat, Ethylacrylat, Ethylmethacrylat, n-Butylacrylat, n-Butylmethacrylat, t-Butylacrylat, t-Butylmethacrylat, Isobutylacrylat, Isobutylmethacrylat, 2-Ethylhexylacrylat, Stearylacrylat, Stearylmethacrylat, N-t-Butylacrylamid, N-Octylacrylamid, 2-Hydroxyethylacrylat,
20 Hydroxypropylacrylate, 2-Hydroxyethylmethacrylat, Hydroxypropylmethacrylate, Alkylenglykol(meth)acrylate, Styrol, ungesättigte Sulfonsäuren wie zum Beispiel Acrylamidopropansulfonsäure, Vinylpyrrolidon, Vinylcaprolactam, Vinylether (z.B.: Methyl-, Ethyl-, Butyl- oder Dodecylvinylether), Vinylformamid, Vinylmethylacet-
25 amid, Vinylamin, 1-Vinylimidazol, 1-Vinyl-2-methylimidazol, N,N-Dimethylaminomethylmethacrylat und N-[3-(dimethylamino)-propyl]methacrylamid; 3-Methyl-1-vinylimidazoliumchlorid, 3-Methyl-1-vinylimidazoliummethylsulfat, N,N-Dimethylaminoethylmethacrylat, N-[3-(dimethylamino)propyl]methacrylamid
30 quaternisiert mit Methylchlorid, Methylsulfat oder Diethylsulfat.

Monomere, mit einem basischen Stickstoffatom, können dabei auf folgende Weise quarternisiert werden:

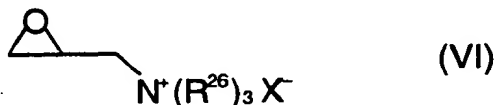
35 Zur Quaternisierung der Amine eignen sich beispielsweise Alkylhalogenide mit 1 bis 24 C-Atomen in der Alkylgruppe, z.B. Methylchlorid, Methylbromid, Methyljodid, Ethylchlorid, Ethylbromid, Propylchlorid, Hexylchlorid, Dodecylchlorid, Laurylchlorid und Benzylhalogenide, insbesondere Benzylchlorid und
40 Benzylbromid. Weitere geeignete Quaternierungsmittel sind Dialkylsulfate, insbesondere Dimethylsulfat oder Diethylsulfat. Die Quaternisierung der basischen Amine kann auch mit Alkylenoxiden wie Ethylenoxid oder Propylenoxid in Gegenwart von Säuren durchgeführt werden. Bevorzugte Quaternierungsmittel sind: Methyl-
45 chlorid, Dimethylsulfat oder Diethylsulfat.

15

Die Quaternisierung kann vor der Polymerisation oder nach der Polymerisation durchgeführt werden.

- Außerdem können die Umsetzungsprodukte von ungesättigten
5 Säuren, wie z.B. Acrylsäure oder Methacrylsäure, mit einem quaternisierten Epichlorhydrin der allgemeinen Formel (VI) eingesetzt werden ($R^{26} = C_1\text{- bis } C_{40}\text{-Alkyl}$).

10



Beispiele hierfür sind zum Beispiel:

15

(Meth)acryloyloxyhydroxypropyltrimethylammoniumchlorid und
(Meth)acryloyloxyhydroxypropyltriethylammoniumchlorid.

- Die basischen Monomere können auch kationisiert werden, indem sie
20 mit Mineralsäuren, wie z.B. Schwefelsäure, Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Salpetersäure, oder mit organischen Säuren, wie z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Milchsäure, oder Citronensäure, neutralisiert werden.

25

- Zusätzlich zu den oben genannten Comonomeren können als Comonomere (c) sogenannte Makromonomere wie zum Beispiel silikonhaltige Makromonomere mit ein oder mehreren radikalisch polymerisierbaren Gruppen oder Alkyloxazolinmakromonomere eingesetzt werden, wie
30 sie zum Beispiel in der EP 408 311 beschrieben sind.

- Des weiteren können fluorhaltige Monomere, wie sie beispielsweise in der EP 558423 beschrieben sind, vernetzend wirkende oder das Molekulargewicht regelnde Verbindungen in Kombination
35 oder alleine eingesetzt werden.

- Als Regler können die üblichen dem Fachmann bekannten Verbindungen, wie zum Beispiel Schwefelverbindungen (z.B.: Mercaptoethanol, 2-Ethylhexylthioglykolat, Thioglykolsäure oder Dodecyl-
40 mercaptan), sowie Tribromchlormethan oder andere Verbindungen, die regelnd auf das Molekulargewicht der erhaltenen Polymerisate wirken, verwendet werden.

- Es können gegebenenfalls auch thiolgruppenhaltige Silikon-
45 verbindungen eingesetzt werden.

Bevorzugt werden silikonfreie Regler eingesetzt.

- Die vorteilhaften mechanischen Eigenschaften können auch durch die Verwendung von vernetzenden Monomeren als Monomere c) erreicht werden. Der Begriff vernetzend bedeutet, daß die Monomere mindestens zwei ethylenisch ungesättigten Doppelbindungen besitzen, wie zum Beispiel Ester von ethylenisch ungesättigten Carbonsäuren, wie Acrylsäure oder Methacrylsäure und mehrwertigen Alkoholen, Ether von mindestens zweiwertigen Alkoholen, wie zum Beispiel Vinylether oder Allylether.

- Beispiele für die zugrundeliegenden Alkohole sind zweiwertige Alkohole wie 1,2-Ethandiol, 1,2-Propandiol, 1,3-Propandiol, 1,2-Butandiol, 1,3-Butandiol, 2,3-Butandiol, 1,4-Butandiol, But-2-en-1,4-diol, 1,2-Pentandiol, 1,5-Pentandiol, 1,2-Hexandiol, 1,6-Hexandiol, 1,10-Decandiol, 1,2-Dodecandiol, 1,12-Dodecandiol, Neopentylglykol, 3-Methylpentan-1,5-diol, 2,5-Dimethyl-1,3-hexandiol, 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentandiol, 1,2-Cyclohexandiol, 1,4-Cyclohexandiol, 1,4-Bis(hydroxymethyl)cyclohexan, Hydroxypivalinsäure-neopentylglycolmonoester, 2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)propan, 2,2-Bis[4-(2-hydroxypropyl)phenyl]propan, Diethylenglykol, Triethylenglykol, Tetraethylenglykol, Dipropylenglykol, Tripropylenglykol, Tetrapropylenglykol, 3-Thio-pentan-1,5-diol, sowie Polyethylenglykole, Polypropylenglykole und Polytetrahydrofurane mit Molekulargewichten von jeweils 200 bis 10000. Außer den Homopolymerisaten des Ethylenoxids bzw. Propylenoxids können auch Blockcopolymerisate aus Ethylenoxid oder Propylenoxid oder Copolymerisate, die Ethylenoxid- und Propylenoxid-Gruppen eingebaut enthalten, eingesetzt werden. Beispiele für zugrundeliegende Alkohole mit mehr als zwei OH-Gruppen sind Trimethylolpropan, Glycerin, Pentaerythrit, 1,2,5-Pentantriol, 1,2,6-Hexantriol, Triethoxycyanursäure, Sorbitan, Zucker wie Saccharose, Glucose, Mannose. Selbstverständlich können die mehrwertigen Alkohole auch nach Umsetzung mit Ethylenoxid oder Propylenoxid als die entsprechenden Ethoxylate bzw. Propoxylate eingesetzt werden. Die mehrwertigen Alkohole können auch zunächst durch Umsetzung mit Epichlorhydrin in die entsprechenden Glycidylether überführt werden.
- Weitere geeignete Vernetzer sind die Vinylester oder die Ester einwertiger, ungesättigter Alkohole mit ethylenisch ungesättigten C₃- bis C₆-Carbonsäuren, beispielsweise Acrylsäure, Methacrylsäure, Itaconsäure, Maleinsäure oder Fumarsäure. Beispiele für solche Alkohole sind Allylalkohol, 1-Buten-3-ol, 5-Hexen-1-ol, 1-Octen-3-ol, 9-Decen-1-ol, Dicyclopentenylalkohol, 10-Undecen-1-ol, Zimtalkohol, Citronellol, Crotylalkohol oder cis-9-Octadecen-1-ol. Man kann aber auch die einwertigen, ungesättigten

17

Alkohole mit mehrwertigen Carbonsäuren verestern, beispielsweise Malonsäure, Weinsäure, Trimellitsäure, Phthalsäure, Terephthalsäure, Citronensäure oder Bernsteinsäure.

- 5 Weitere geeignete Vernetzer sind Ester ungesättigter Carbonsäuren mit den oben beschriebenen mehrwertigen Alkoholen, beispielsweise der Ölsäure, Crotonsäure, Zimtsäure oder 10-Undecensäure.

- Außerdem geeignet sind geradkettige oder verzweigte, lineare oder
10 cyclische aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, die über mindestens zwei Doppelbindungen verfügen, welche bei den aliphatischen Kohlenwasserstoffen nicht konjugiert sein dürfen, z.B. Divinylbenzol, Divinylnol, 1,7-Octadien, 1,9-Decadien, 4-Vinyl-1-cyclohexen, Trivinylcyclohexan oder Polybutadiene mit
15 Molekulargewichten von 200 bis 20000.

- Ferner geeignet sind Amide von ungesättigten Carbonsäuren, wie z.B. Acryl- und Methacrylsäure, Itaconsäure, Maleinsäure, und N-Allylaminen von mindestens zweiwertigen Aminen, wie zum Bei-
20 spiel 1,2-Diaminomethan, 1,2-Diaminoethan, 1,3-Diaminopropan, 1,4-Diaminobutan, 1,6-Diaminohexan, 1,12-Dodecandiamin, Piperazin, Diethylentriamin oder Isophorondiamin. Ebenfalls geeignet sind die Amide aus Allylamin und ungesättigten Carbonsäuren wie Acrylsäure, Methacrylsäure, Itaconsäure, Malein-
25 säure, oder mindestens zweiwertigen Carbonsäuren, wie sie oben beschrieben wurden.

- Ferner sind Triallylamin oder entsprechende Ammoniumsalze, z.B. Triallylmethylammoniumchlorid oder -methylsulfat, als Vernetzer
30 geeignet.

- Weiterhin können N-Vinylverbindungen von Harnstoffderivaten, mindestens zweiwertigen Amidien, Cyanuraten oder Urethanen, beispielsweise von Harnstoff, Ethylenharnstoff, Propylenharn-
35 stoff oder Weinsäurediamid, z.B. N,N'-Divinylethylenharnstoff oder N,N'-Divinylpropylenharnstoff eingesetzt werden.

Weitere geeignete Vernetzer sind Divinyldioxan, Tetraallylsilan oder Tetravinylsilan.

- 40 Besonders bevorzugte Vernetzer sind beispielsweise Methylenbisacrylamid, Divinylbenzol, Triallylamin und Triallylammoniumsalze, Divinylimidazol, N,N'-Divinylethylenharnstoff, Umsetzungsprodukte mehrwertiger Alkohole mit Acrylsäure oder Methacrylsäure, Meth-
45 acrylsäureester und Acrylsäureester von Polyalkylenoxiden oder mehrwertigen Alkoholen, die mit Ethylenoxid und/oder Propylenoxid und/oder Epichlorhydrin umgesetzt worden sind, sowie Allyl-

18

oder Vinylether von mehrwertigen Alkoholen, beispielsweise 1,2-Ethandiol, 1,4-Butandiol, Diethylenglykol, Trimethylolpropan, Glycerin, Pentaerythrit, Sorbitan und Zucker wie Saccharose, Glucose, Mannose.

5

Ganz besonders bevorzugt als Vernetzer sind Pentaerythrittri-allylether, Allylether von Zuckern wie Saccharose, Glucose, Mannose, Divinylbenzol, Methylenbisacrylamid, N,N'-Divinylethylenharnstoff, und (Meth-)Acrylsäureester von Glykol, Butan-

10

diol, Trimethylolpropan oder Glycerin oder (Meth)Acrylsäureester von mit Ethylenoxid und/oder Epichlorhydrin umgesetzten Glykol, Butandiol, Trimethylolpropan oder Glycerin.

Der Anteil der vernetzend wirkenden Monomeren beträgt 0 bis 15 10 Gew.-%, bevorzugt 0 bis 5 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt 0 bis 2 Gew.-%.

Die erfindungsgemäßen Comonomere (c) können, sofern sie ionisierbare Gruppen enthalten, vor oder nach der Polymerisation, zum 20 Teil oder vollständig mit Säuren oder Basen neutralisiert werden, um so zum Beispiel die Wasserlöslichkeit oder -dispergierbarkeit auf ein gewünschtes Maß einzustellen.

Als Neutralisationsmittel für Säuregruppen tragende Monomere 25 können zum Beispiel Mineralbasen wie Natriumcarbonat, Alkalihydroxide sowie Ammoniak, organische Basen wie Aminoalkohole speziell 2-Amino-2-Methyl-1-Propanol, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Triisopropanolamin, Tri[(2-hydroxy)1-Propyl]amin, 2-Amino-2-Methyl-1,3-Propandiol, 2-Amino-2-hydroxy-30 methyl-1,3-Propandiol sowie Diamine, wie zum Beispiel Lysin, verwendet werden.

Zur Herstellung der Polymerisate können die Monomeren der Komponente a) in Gegenwart der Polyether sowohl mit Hilfe von 35 Radikale bildenden Initiatoren als auch durch Einwirkung energiereicher Strahlung, worunter auch die Einwirkung energiereicher Elektronen verstanden werden soll, polymerisiert werden.

Als Initiatoren für die radikalische Polymerisation können die 40 hierfür üblichen Peroxo- und/oder Azo-Verbindungen eingesetzt werden, beispielsweise Alkali- oder Ammoniumperoxidisulfate, Diacetylperoxid, Dibenzoylperoxid, Succinylperoxid, Di-tert.-butylperoxid, tert.-Butylperbenzoat, tert.-Butylperpivalat, tert.-Butylperoxy-2-ethylhexanoat, tert.-Butylpermaleinat, Cumol-45 hydroperoxid, Diisopropylperoxidicarbat, Bis-(o-toluoyl)-peroxid, Didecanoylperoxid, Dioctanoylperoxid, Dilauroylperoxid, tert.-Butylperisobutytrat, tert.-Butylperacetat, Di-tert.-Amyl-

19

peroxid, tert.-Butylhydroperoxid, Azo-bis-isobutyronitril, Azo-bis-(2-amidonopropan)dihydrochlorid oder 2-2'-Azo-bis-(2-methylbutyronitril). Geeignet sind auch Initiatormischungen oder Redox-Initiator-Systeme, wie z.B. Ascorbinsäure/Eisen(II)sulfat/
5 Natriumperoxodisulfat, tert.-Butylhydroperoxid/Natriumdisulfit, tert.-Butylhydroperoxid/Natriumhydroxymethansulfinat.

Bevorzugt werden organische Peroxide eingesetzt.

- 10 Die verwendeten Mengen an Initiator bzw. Initiatorgemischen bezogen auf eingesetztes Monomer liegen zwischen 0,01 und 10 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 0,1 und 5 Gew.-%.

- Die Polymerisation erfolgt im Temperaturbereich von 40 bis
15 200°C, bevorzugt im Bereich von 50 bis 140°C, besonders bevorzugt im Bereich von 60 bis 110°C. Sie wird üblicherweise unter atmosphärischem Druck durchgeführt, kann jedoch auch unter vermindertem oder erhöhtem Druck, vorzugsweise zwischen 1 und 5 bar, ablaufen.

- 20 Die Polymerisation kann beispielsweise als Lösungspolymerisation, Polymerisation in Substanz, Emulsionspolymerisation, umgekehrte Emulsionspolymerisation, Suspensionspolymerisation, umgekehrte Suspensionspolymerisation oder Fällungspolymerisation durch-
25 geführt werden, ohne daß die verwendbaren Methoden darauf beschränkt sind.

- Bei der Polymerisation in Substanz kann man so vorgehen, daß man die polyetherhaltige Verbindung b) in mindestens einem Mono-
30 mer der Gruppe a) und gegebenenfalls mindestens eines weiteren Comonomeren der Gruppe c) löst und nach Zugabe eines Polymerisationsinitiators die Mischung auspolymerisiert. Die Polymerisation kann auch halbkontinuierlich durchgeführt werden, indem man zunächst einen Teil, z.B. 10 % des zu polymerisierenden
35 Gemisches aus der polyetherhaltigen Verbindung b), mindestens einem Monomeren der Gruppe a), gegebenenfalls mindestens eines weiteren Comonomeren der Gruppe c) und Initiator vorlegt, das Gemisch auf Polymerisationstemperatur erhitzt und nach dem Anspringen der Polymerisation den Rest der zu polymerisierenden
40 Mischung nach Fortschritt der Polymerisation zugibt. Die Polymerisate können auch dadurch erhalten werden, daß man die polyetherhaltigen Verbindungen der Gruppe b) in einem Reaktor vorlegt, auf die Polymerisationstemperatur erwärmt und mindestens ein Monomer der Gruppe a), gegebenenfalls mindestens eines
45 weiteren Comonomeren der Gruppe c) und Polymerisationsinitiator entweder auf einmal, absatzweise oder vorzugsweise kontinuierlich zufügt und polymerisiert.

20

Falls gewünscht, kann die oben beschriebene Polymerisation auch in einem Lösemittel durchgeführt werden. Geeignete Lösemittel sind beispielsweise Alkohole, wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol, sek.-Butanol, tert.-Butanol, n-Hexanol und Cyclohexanol sowie Glykole, wie Ethylenglykol, Propylenglykol und Butylenglykol sowie die Methyl- oder Ethylether der zweiwertigen Alkohole, Diethylenglykol, Triethylenglykol, Glycerin und Dioxan. Die Polymerisation kann auch in Wasser als Lösemittel durchgeführt werden. In diesem Fall liegt zunächst eine Lösung vor, die in Abhängigkeit von der Menge der zugegebenen Monomeren der Komponente a) in Wasser mehr oder weniger gut löslich ist. Um wasserunlösliche Produkte, die während der Polymerisation entstehen können, in Lösung zu überführen, kann man beispielsweise organische Lösemittel zusetzen, wie einwertige Alkohole mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Aceton oder Dimethylformamid. Man kann jedoch auch bei der Polymerisation in Wasser so verfahren, daß man die wasserunlöslichen Polymerisate durch Zugabe üblicher Emulgatoren oder Schutzkolloide, z.B. Polyvinylalkohol, in eine feinteilige Dispersion überführt.

20

Als Emulgatoren verwendet man beispielsweise ionische oder nicht-ionische Tenside, deren HLB-Wert im Bereich von 3 bis 13 liegt. Zur Definition des HLB-Werts wird auf die Veröffentlichung von W.C. Griffin, J. Soc. Cosmetic Chem., Band 5, 249 (1954), hingewiesen.

25

Die Menge an Tensiden, bezogen auf das Polymerisat, beträgt 0,1 bis 10 Gew.-%. Bei Verwendung von Wasser als Lösemittel erhält man Lösungen bzw. Dispersionen der Polymerisate. Sofern man Lösungen des Polymerisates in einem organischen Lösemittel herstellt bzw. in Mischungen aus einem organischen Lösemittel und Wasser, so verwendet man pro 100 Gew.-Teile des Polymerisates 5 bis 2000, vorzugsweise 10 bis 500 Gew.-Teile des organischen Lösemittels oder des Lösemittelgemisches.

35

Bevorzugt sind Polymere, die erhältlich sind durch radikalische Polymerisation von

a) 10 bis 98 Gew.-% mindestens eines Vinylesters von C₁-C₂₄-Carbonsäuren in Gegenwart von

40

b) 2 bis 90 Gew.-% mindestens einer polyetherhaltigen Verbindung und

c) 0 bis 50 Gew.-% eines oder mehreren weiteren copolymerisierbaren Monomeren

45

21

Besonders bevorzugt sind Polymere, die erhältlich sind durch radikalische Polymerisation von

- 5 a) 50 bis 97 Gew.-% mindestens eines Vinylesters von C₁-C₂₄-Carbonsäuren in Gegenwart von
- b) 3 bis 50 Gew.-% mindestens einer polyetherhaltigen Verbindung und
- 10 c) 0 bis 20 Gew.-% eines oder mehreren weiteren copolymerisierbaren Monomeren

Ganz besonders bevorzugt sind Polymere, die erhältlich sind durch radikalische Polymerisation von

15

- a) 65 bis 97 Gew.-% mindestens eines Vinylesters von C₁-C₂₄-Carbonsäuren in Gegenwart von
- b) 3 bis 35 Gew.-% mindestens einer polyetherhaltigen Verbindung und
- 20 c) 0 bis 20 Gew.-% eines oder mehreren weiteren copolymerisierbaren Monomeren

- 25 Zur Herstellung der erfindungsgemäß verwendeten Polymeren werden die Estergruppen der ursprünglichen Monomere a) und gegebenenfalls weiterer Monomere nach der Polymerisation durch Hydrolyse, Alkoholyse oder Aminolyse gespalten. Im nachfolgenden wird dieser Verfahrensschritt allgemein als Verseifung bezeichnet. Die Ver-
- 30 seifung erfolgt in an sich bekannter Weise durch Zugabe einer Base, bevorzugt durch Zugabe einer Natrium- oder Kaliumhydroxidlösung in Wasser und/oder Alkohol. Besonders bevorzugt werden methanolische Natrium- oder Kaliumhydroxidlösungen eingesetzt, Die Verseifung wird bei Temperaturen im Bereich von 10 bis 80°C,
- 35 bevorzugt im Bereich von 20 bis 60°C, durchgeführt. Der Verseifungsgrad hängt ab von der Menge der eingesetzten Base, von der Verseifungstemperatur, der Verseifungszeit und dem Wassergehalt der Lösung.

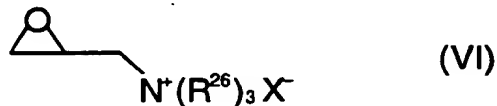
- 40 Der Verseifungsgrad der Polyvinylestergruppen liegt im Bereich von 1 bis 100 %, bevorzugt im Bereich von 40 bis 100 %, besonders bevorzugt im Bereich von 65 bis 100 %, ganz besonders bevorzugt im Bereich von 80 bis 100 %.

45

22

Die so hergestellten Polymerisate können durch Umsetzung von im Polymer vorhandenen Hydroxyl- und/oder Aminofunktionen mit Epoxiden der Formel VI nachträglich kationisiert werden ($R^{26} = C_1$ bis C_{40} Alkyl).

5



10

Dabei können bevorzugt die Hydroxylgruppen der Polyvinylalkohol-Einheiten und Vinylamin-Einheiten, entstanden durch Hydrolyse von Vinylformamid, mit den Epoxiden umgesetzt werden.

15 Die Epoxide der Formel VI können auch in situ durch Umsetzung der entsprechenden Chlorhydrine mit Basen, beispielsweise Natriumhydroxid, erzeugt werden.

Bevorzugt wird 2,3-Epoxypropyl-trimethylammoniumchlorid bzw.
20 3-Chlor-2-hydroxypropyl-trimethylammoniumchlorid eingesetzt.

Die K-Werte der Polymerisate sollen im Bereich von 10 bis 300, bevorzugt 25 bis 250, besonders bevorzugt 25 bis 200, ganz besonders bevorzugt im Bereich von 30 und 150, liegen. Der
25 jeweils gewünschte K-Wert läßt sich in an sich bekannter Weise durch die Zusammensetzung der Einsatzstoffe einstellen. Die K-Werte werden bestimmt nach Fikentscher, Cellulosechemie, Bd. 13, S. 58 bis 64, und 71 bis 74 (1932) in N-Methylpyrrolidon bei 25°C und Polymerkonzentrationen, die je nach K-Wert-Bereich
30 zwischen 0,1 Gew.-% und 5 Gew.-% liegen.

Nach der Verseifung können die Polymerlösungen zur Entfernung von Lösungsmitteln wasserdampfdestilliert werden. Nach der Wasserdampfdestillation erhält man je nach Verseifungsgrad,
35 Art der Polyether b), der Vinylester a) und der eventuell eingesetzten Monomere c) wäßrige Lösungen oder Dispersionen.

Die mechanischen Eigenschaften der Polymerisate zur Herstellung von Hartkapseln für pharmazeutische Darreichungsformen können
40 jedoch auch durch nachträgliche Vernetzung positiv beeinflußt werden.

45

23

Gegenstand der Erfindung ist deshalb auch die Verwendung von Polymerisaten, die erhältlich sind durch radikalische Polymerisation von

- 5 a) mindestens einem Vinylester von C_1 - C_{24} -Carbonsäuren in Gegenwart von
- b) polyetherhaltigen Verbindungen
- 10 c) gegebenenfalls eines oder mehreren copolymerisierbaren Monomeren

und anschließender zumindest teilweiser Verseifung der Esterfunktionen der ursprünglichen Monomeren a), zur Herstellung von
15 Hartkapseln, dadurch gekennzeichnet, daß die erhaltenen Polymerisate nachträglich durch eine polymeranaloge Umsetzung vernetzt werden.

Die nachträgliche Vernetzung kann dabei erfolgen, indem man
20 die Hydroxylgruppen bzw. Aminogruppen im Polymer mit mindestens bifunktionellen Reagentien umsetzt. Bei niedrigen Vernetzungsgraden erhält man wasserlösliche Produkte, bei hohen Vernetzungsgraden wasserquellbare bzw. unlösliche Produkte.

- 25 Beispielsweise können die erfindungsgemäßen Polymerisate mit Dialdehyden und Diketonen, z.B. Glyoxal, Glutaraldehyd, Succinaldehyd oder Terephthalaldehyd, umgesetzt werden. Des weiteren eignen sich aliphatische oder aromatische Carbonsäuren, beispielsweise Maleinsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Succinsäure oder
30 Citronensäure, bzw. Carbonsäurederivaten wie Carbonsäureester, -anhydride oder -halogenide. Ferner sind multifunktionelle Epoxide geeignet, z.B. Epichlorhydrin, Glycidylmethacrylat, Ethylenglykoldiglycidylether, 1,4-Butandiol diglycidylether oder 1,4-Bis(glycidyloxy)benzol. Ferner eignen sich Diisocyanate,
35 beispielsweise Hexamethyldiisocyanat, Isophorondiisocyanat, Methyldiphenyldiisocyanat, Toluyldiisocyanat oder Divinylsulfon.

- Weiterhin eignen sich anorganische Verbindungen wie Borsäure oder
40 Borsäuresalze, beispielsweise Natriummetaborat, Borax (Dinatriumtetraborat), sowie Salze mehrwertiger Kationen, z.B. Kupfer(II)-salze wie Kupfer(II)acetat oder Zink-, Aluminium-, Titansalze.

- Borsäure bzw. Borsäuresalze wie Natriummetaborat oder Dinatrium-
45 tetraborat eignen sich bevorzugt zur nachträglichen Vernetzung. Dabei können die Borsäure bzw. Borsäuresalze, bevorzugt als Salzlösungen, den Lösungen der erfindungsgemäßen Polymerisate

24

zugegeben werden. Bevorzugt werden die Borsäure bzw. Borsäuresalze den wässrigen Polymerisatlösungen hinzugefügt.

Die Borsäure bzw. Borsäuresalze können den Polymerlösungen direkt
5 nach der Herstellung zugefügt werden. Es ist aber auch möglich, die Borsäure bzw. Borsäuresalze nachträglich den kosmetischen Formulierungen mit den erfindungsgemäßen Polymerisaten zuzusetzen, bzw. während des Herstellungsprozesses der kosmetischen Formulierungen.

10

Der Anteil Borsäure bzw. Borsäuresalze bezogen auf die erfindungsgemäßen Polymere beträgt 0 bis 15 Gew.-%, bevorzugt 0 bis 10 Gew.-%, besonders bevorzugt 0 bis 5 Gew.-%.

15 Die Lösungen und Dispersionen der erfindungsgemäßen Polymerisate können durch verschiedene Trocknungsverfahren wie z.B. Sprühtrocknung, Fluidized Spray Drying, Walzentrocknung oder Gefrier-trocknung in Pulverform überführt werden. Als Trocknungsverfahren wird bevorzugt die Sprühtrocknung eingesetzt. Aus dem so
20 erhaltenen Polymer-Trockenpulver läßt sich durch Lösen bzw. Redispersieren in Wasser erneut eine wäßrige Lösung bzw. Dispersion herstellen. Die Überführung in Pulverform hat den Vorteil einer besseren Lagerfähigkeit, einer einfacheren Transportmöglichkeit sowie eine geringere Neigung für Keim-
25 befall.

Anstelle der wasserdampfdestillierten Polymerlösungen können auch die alkoholischen Polymerlösungen direkt in Pulverform überführt werden.

30

Die erfindungsgemäßen wasserlöslichen oder wasserdispergierbaren Polyalkylenoxid- bzw. Polyglycerin-haltigen Polymerisate eignen sich hervorragend zur Herstellung von Hartkapseln für pharma-
zeutische Darreichungsformen.

35

Die Polymerisate lassen sich mit den o.g. Verfahren mit hoher Reproduzierbarkeit herstellen. Zu ihrer Herstellung werden keine Materialien tierischen Ursprungs verwendet und da auch keine pflanzlichen Materialien eingesetzt werden, stellt sich das

40 Problem von Produkten gentechnologischen Ursprungs nicht.

Mikrobiologisch sind die Polymerisate nicht besonders anfällig, weil sie keinen guten Nährboden für Mikroorganismen darstellen. Weder durch Enzyme noch durch Hydrolyse werden die Polymerketten

45 abgebaut. Daher ist auch die Herstellung von Lösungen für die Filmherstellung und Verkapselung unproblematisch.

25

- Typische verpackte Materialien sind bevorzugt pharmazeutische Erzeugnisse, wie feste und flüssige Wirkstoffe, aber auch Vitamine, Carotinoide, Mineralstoffe, Spurenelemente, Nahrungsergänzungsstoffe, Gewürze sowie Süßstoffe. Weiterhin können die
- 5 Kapseln für kosmetische Wirkstoffe ("personal care"), wie beispielsweise Haar- und Hautformulierungen, für Öle, Duftstoffe, Badezusätze oder Proteine verwendet werden. Weitere Anwendungen im Bereich "personal care" sowie weitere Anwendungen für wasserlösliche Verpackungen sind in der WO 99/40156 genannt.
- 10 Weitere verpackte Materialien können sein, z.B. Reinigungsmittel, wie Seifen, Waschmittel, Farb- und Bleichmittel, Agrarchemikalien wie Düngemittel (-kombinationen), Pflanzenschutzmittel wie Herbizide, Fungizide oder Pestizide und Saatgut.
- 15 Bevorzugt wird in Hartkapseln festes Füllgut verpackt.
- Generell lassen sich mit den erfindungsgemäßen Polymerisaten Inhaltsstoffe verpacken, die geschützt werden sollen, bevor sie
- 20 in eine wässrige Umgebung gebracht werden.
- Die Auflösungsgeschwindigkeit der erfindungsgemäßen Polymere und daraus hergestellter Hartkapseln ist enorm hoch und übertrifft die von Gelatine und Polyvinylalkohol deutlich. Außerdem sind die
- 25 Polymere kaltwasserlöslich. Gelatine und Polyvinylalkohol lösen sich erst bei höheren Temperaturen. Da viele Arzneistoffe schnell nach der Einnahme wirken sollen, ist dieses Lösungsverhalten insbesondere für diese Verwendung ein klarer Vorteil.
- 30 Im Gegensatz zu Gelatine können in die erfindungsgemäßen Hüllen auch Stoffe verkapselt werden, die zu Interaktionen neigen, wie z.B. Aldehyde oder mehrwertige Kationen. Eine Verlängerung der Auflösungsgeschwindigkeit ist nicht zu erkennen.
- 35 Hartkapseln der erfindungsgemäßen Zusammensetzung lassen sich hervorragend unter Verwendung von wäßrigen Polymerlösungen oder Polymersuspensionen coaten. So kann durch Aufsprühen von Kollicoat MAE 30 DP (Methacrylsäure-Copolymer Typ C der USP) in einem Horizontaltrommelcoater ein stark auf der Oberfläche
- 40 haftender magensaftresistenter Überzug aufgebracht werden, der zudem lagerungsstabil ist.
- Zur Erzielung einer Magensaftresistenz können in der Hülle außerdem 20 bis 80 %, vorzugsweise 30 bis 70 % eines magensaft-
- 45 resistenten Polymers enthalten sein.

26

Den Polymerisaten können strukturverbessernde Hilfsstoffe zugesetzt werden, um die mechanischen Eigenschaften wie Flexibilität und Festigkeit zu modifizieren. Diese strukturverbessernden Hilfsstoffe lassen sich in 2 große Gruppen einteilen

5

A) Polymere mit einem Molekulargewicht größer 50000, vorzugsweise größer 100000

10 B) Stoffe die zu einer Vernetzung der Polymerketten der Polymeren führen, vorzugsweise Aldehyde, Borsäure und ihre Salze,

sowie gegebenenfalls Stoffe, die zu einer Vernetzung der Polymerketten der strukturverbessernden Hilfsstoffen führen, vorzugsweise Erdalkalitionen, Amine, Tannine sowie Aldehyde und Borate.

15

Als Polymere mit hohem Molekulargewicht können Stoffe aus folgenden Stoffklassen eingesetzt werden:

20 Polyaminosäuren, wie Gelatine, Zein, Sojaprotein sowie Derivate davon,

Polysaccharide wie Stärke, abgebaute Stärke, Maltodextrine, Carboxymethylstärke, -Cellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Methylcellulose, 25 Carboxymethylcellulose, Ethylcellulose, Celluloseacetat, Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylcelluloseacetatphthalat, Hydroxypropylcelluloseacetatsuccinat, Hemicellulose, Galactomannane, Pectine, Alginate, Carrageenane, Xanthan, Gellan, Dextran, Curdlan, Pullulan, Chitin, sowie Derivate davon, synthetische

30 Polymere wie Polyacrylsäure, Polymethacrylsäure, Copolymerisate aus Acrylsäure- und Methacrylsäureestern, Polyvinylalkohole, Polyvinylacetat, Polyethylenglykole, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockpolymere, Polyvinylpyrrolidone sowie Derivate davon.

35

Diese Polymere mit hohem Molekulargewicht bilden ein Netzwerk mit den Polymeren und erhöhen so die Festigkeit der Hartkapseln. Die Flexibilität leidet, sofern keine sehr hohen Konzentrationen verwendet werden in aller Regel nicht. Überraschenderweise sind

40 hierfür nicht nur wasserlösliche, sondern auch wasserunlösliche Polymere wie Copolymere aus Acrylsäure- und Methacrylsäureestern geeignet. Bleibt die Konzentration dieser wasserunlöslichen Polymere unter 50 %, zerfallen die Kapseln immer noch.

45

27

In ähnlicher Weise wirken Stoffe, die zu einer Vernetzung entweder der Polymerketten der Polymere oder der zugesetzten hochmolekularen Polymere führen.

- 5 Neben den genannten Komponenten können die erfindungsgemäßen Hartkapseln noch weitere übliche Bestandteile enthalten. Dazu zählen Füllstoffe, Formtrennmittel, Rieselhilfsmittel, Stabilisatoren sowie wasserlösliche oder wasserunlösliche Farbstoffe, Aromen und Süßstoffe.

10

Farbstoffe sind z.B. Eisenoxide, Titandioxid, die in einer Menge von etwa 0,001 bis 10, vorzugsweise von 0,5 bis 3 Gew.-% zugesetzt werden, Triphenylmethanfarbstoffe, Azofarbstoffe, Chinolinfarbstoffe, Indigofarbstoffe, Carotinoide, um die Kapseln einzufärben, Opakisierungsmittel wie Titandioxid oder Talkum, um die Lichtundurchlässigkeit zu erhöhen und um Farbstoffe einzusparen.

15

Aromen und Süßstoffe sind insbesondere dann von Bedeutung, wenn ein schlechter Geruch oder Geschmack überdeckt werden soll und

- 20 die Kapsel zerbissen wird.

Konservierungsmittel sind in aller Regel nicht erforderlich.

Füllstoffe sind z.B. anorganische Füllstoffe wie Oxide von
25 Magnesium, Aluminium, Silicium, Titan oder Calciumcarbonat. Der bevorzugte Konzentrationsbereich für die Füllstoffe ist etwa 1 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt 2 bis 30 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht sämtlicher Komponenten.

- 30 Schmiermittel sind Stearate von Aluminium, Calcium, Magnesium und Zinn, sowie Magnesiumsilikat, Silikone und ähnliche. Der bevorzugte Konzentrationsbereich ist etwa 0,1 bis 5 Gew.-%, besonders bevorzugt etwa 0,1 bis 3 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht sämtlicher Komponenten.

35

Rieselhilfsmittel sind z.B. feinteilige bzw. feinstteilige Kieselsäuren, ggf. modifiziert. Der bevorzugte Konzentrationsbereich ist 0,05 bis 3 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1 bis 1 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht sämtlicher Komponenten.

40

Zur Verbesserung der thermoplastischen Eigenschaften der Massen kommen als Zusätze auch thermoplastische Polymere wie Polyethylen, Polypropylen, Polyisobutyl, Polystyrol, Polyacrylnitril, Polyvinylcarbazole, Polyacrylat, Polymethacrylat, Poly-

- 45 vinylchlorid, Polyvinylacetat, Polyamid, Polyester, Polyurethan, Polycarbonat, Polyalkylenterephthalat, sowie Copolymere aus Ethylen/Vinylacetat, Ethylen/Vinylalkohol, Ethylen/(Meth-) Acryl-

28

säure, Ethylen/(Meth-) Acrylsäureester, ABS-Copolymer, SAN-Copolymere, Ethylen/Maleinsäureanhydrid-Copolymere in Frage. Das erfindungsgemäß als Ausgangsmaterial verwendete Pfropfpolymerisat kann mit unterschiedlichen bekannten Zusätzen wie Füllstoffen,

- 5 Formtrennmitteln, Rieselhilfsmitteln, Plastifizierungsmitteln, Stabilisatoren und/oder Färbemitteln gemischt werden.

Ein Sonderfall stellt die Einarbeitung von Wirkstoffen in die Hülle dar. Dies kann vorteilhaft sein, um inkompatible Wirk-

- 10 stoffe voneinander zu trennen. Der Wirkstoff mit der geringsten Dosierung sollte dann in die Hülle eingearbeitet werden.

Die Hülle der erfindungsgemäßen Verpackungsmaterialien besteht aus 10 bis 100 %, vorzugsweise 20 bis 98 % Polymerisaten,

- 15 gegebenenfalls 0 bis 80 %, vorzugsweise 1,9 bis 50 % strukturverbessernden Hilfsstoffen und 0,1 bis 30 % weiteren üblichen Bestandteilen.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern,

- 20 ohne sie jedoch darauf einzuschränken.

Herstellvorschrift für die Beispiele 1 bis 14 sowie für die Vergleichsbeispiele 15 bis 18

- 25 In einem Polymerisationsgefäß wird die polyetherhaltige Verbindung vorgelegt und unter Rühren und leichtem Stickstoffstrom auf 80° erhitzt. Unter Rühren werden Vinylacetat und gegebenenfalls das weitere Monomere in 3 h zudosiert. Gleichzeitig wird eine Lösung von 1,4 g tert.-Butylperoxy-2-ethylhexanoat in 30 g
- 30 Methanol ebenfalls in 3 h zugegeben. Danach wird noch 2 h bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Polymerisat in 450 ml Methanol gelöst. Zur Verseifung gibt man bei 30°C 50 ml einer 10%igen methanolischen Natriumhydroxidlösung zu. Nach ca. 40 min. wird die Reaktion durch Zugabe von 750 ml 1%iger Essigsäure abge-
- 35 brochen. Das Methanol wird durch Destillation entfernt.

Die K-Werte wurden 1%ig in N-Methylpyrrolidon bestimmt.

Von den so hergestellten Polymerisaten werden Filme gegossen und

- 40 bei 54 % relativer Luftfeuchtigkeit die Reißdehnung bestimmt. Anhand von einzeln durch Tauchen hergestellten Kapselteilen wurde die Formstabilität nach 4wöchiger Lagerung geprüft. Es zeigte sich dabei, daß die Reißdehnung sehr gut mit der Formstabilität korreliert. Bei hohen Reißdehnungen konnten aus den Polymerisaten
- 45 keine formstabilen Kapseln hergestellt werden.

Tabelle

5	Bei- spiel	Pfropf- grundlage (1)	Vinylester	Comonomer	K- Wert	Verseifungs- grad [%]	Reiß- deh- nung [%]	Formstabi- lität der hergestellten Kapseln
	1	PEG 6000, 72 g	Vinylacetat, 396 g	Methylmethacrylat, 12 g	47	> 95	21	Formstabil
	2	PEG 20000 72 g	Vinylacetat, 328 g	N-Vinylpyrrolidon, 82 g	61	> 95	20	Formstabil
10	3	PEG 20000, 72 g	Vinylacetat, 362 g	3-Methyl-1-vinyl- imidazoliummethyl- sulfat, 48 g	53	> 95	40	Formstabil
	4	PEG 6000, 72 g	Vinylacetat, 367 g	N-Vinylformamid, 41 g	57	> 95	35	Formstabil
	5	PEG 6000, 72 g	Vinylacetat, 326 g	N-Vinylformamid, 82 g	67	> 95	25	Formstabil
15	6	PEG 35000, 270 g	Vinylacetat, 410 g	Pentaerythrittriallyl- ether, 1,6 g	71	95	20	Formstabil
	7	PEG 35000, 270 g	Vinylacetat, 410 g	Pentaerythrittriallyl- ether, 0,8 g	65	94	40	Formstabil
	8	PEG 35000, 270 g	Vinylacetat, 410 g	N,N'-Divinyl- ethylenhamstoff, 0,7 g	73	95	42	Formstabil
20	9	PEG 150072 g	Vinylacetat, 410 g	—	47	> 95	17	Formstabil
	10	PEG 400072 g	Vinylacetat, 410 g	—	51	> 95	32	Formstabil
	11	PEG 6000, 72 g	Vinylacetat, 410 g	—	54	> 95	42	Formstabil
25	12	PEG 6000, 137 g	Vinylacetat, 410 g	—	49	> 95	46	Formstabil
	13	PEG 6000, 22 g	Vinylacetat, 410 g	—	73	> 95	23	Formstabil
30	14	PEG-PPG- Block- copolymer 8000 ² , 72 g	Vinylacetat, 410 g	—	45	> 95	65	Formstabil

Vergleichsbeispiele:

35	Bei- spiel	Pfropf- grundlage (1)	Vinylester	Comonomer	K- Wert	Verseifungs- grad [%]	Reiß- deh- nung [%]	Formstabi- lität der hergestellten Kapseln
	15	PEG 20000 273 g	Vinylacetat, 410 g		62	93	180	Nicht formstabil
40	16	PEG 35000 273 g	Vinylacetat 410		59	94	404	Nicht formstabil
	17	PEG 20000 72 g	Vinylacetat, 410 g		60	93	141	Nicht formstabil
	18	PEG 35000 72 g	Vinylacetat 410		65	94	280	Nicht formstabil

45

(1) PEG x: Polyethylenglykol mit mittlerem Molekulargewicht x

30

Beispiel 19:

Man gibt bei Raumtemperatur unter Rühren innerhalb einer halben Stunde zu einer 19,3%igen wässrigen Lösung des Polymers aus

- 5 Beispiel 16 eine 5%ige wässrige Lösung von Dinatriumtetraborat (Borax). Man beobachtet einen Viskositätsanstieg. Durch Zugabe der Borax-Lösung werden die aus den Polymerisaten hergestellten Kapseln formstabil.

10	Menge an zugesetzter 5%iger Borax-Lösung [g]	Brookfieldviskosität (LVF, Spindel 2, 30 UpM, 23°C) [mPas]	Formstabilität der hergestellten Kapseln
	0 (entspricht Vergleichsbeispiel 16)	110	Nicht formstabil
	21,0	534	Formstabil
15	24,0	2228	Formstabil
	26,9	7520 ¹	Formstabil
	29,8	29190 ²	Formstabil

20 ¹ Spindel 4, 30 UpM

² Spindel 4, 6 UpM

Beispiel 20

- 25 Die Herstellung von Hartkapseln der Größe 0 erfolgte mittels des Tauchverfahrens. Beide Kapselhälften wurden getrennt hergestellt.

400 g Polymerisat von Vinylacetat und Polyethylenglykol 6000 im Verhältnis 95:5 wurde unter Rühren in 600g demineralisiertem

- 30 Wasser bei 70°C gelöst. Dabei ist darauf zu achten, daß kein Schaum entsteht. In diese Lösung wurden am Ende abgerundete, mittels einer Silikonemulsion hydrophobierte Tauchstifte aus Edelstahl senkrecht eingetaucht, herausgezogen und unter ständigem Drehen um die eigene Achse in einem Warmluftstrom bei
- 35 90°C getrocknet. Die ständige Rotation ist wichtig, da es sonst zu Ungleichmäßigkeiten in der Wandstärke kommt. Die Tauchstifte für das Unterteil wiesen einen Durchmesser von 7,15 mm auf, die für das Oberteil einen Durchmesser von 7,45 mm. Nach der Trocknung wurden die Formkörper abgestreift, mit scharfen Messern auf die
- 40 erforderliche Länge abgeschnitten und Oberteile und Unterteile zusammengesteckt.

Die Kapseln waren fest und zugleich elastisch. Nach 3monatiger Lagerung bei 23°C und 53% relativer Luftfeuchte waren keine Form-

- 45 veränderungen festzustellen.

31

Vergleichsbeispiel

Die Herstellung von Hartkapseln der Größe 0 erfolgte mittels des Tauchverfahrens. Beide Kapselhälften wurden getrennt hergestellt.

5

400 g Polymerisat von Vinylacetat und Polyethylenglykol 20000 im Verhältnis 85:15 (Vergleichsbeispiel 17) wurde unter Rühren in 600g demineralisiertem Wasser bei 70°C gelöst. Dabei ist darauf zu achten, daß kein Schaum entsteht. In diese Lösung wurden am Ende

- 10 abgerundete, mittels einer Silikonemulsion hydrophobierte Tauchstifte aus Edelstahl senkrecht eingetaucht, herausgezogen und unter ständigem Drehen um die eigene Achse in einem Warmluftstrom bei 90°C getrocknet. Die ständige Rotation ist wichtig, da es sonst zu Ungleichmäßigkeiten in der Wandstärke kommt. Die Tauch-
- 15 stifte für das Unterteil wiesen einen Durchmesser von 7,15 mm auf, die für das Oberteil einen Durchmesser von 7,45 mm. Nach der Trocknung wurden die Formkörper abgestreift, mit scharfen Messern auf die erforderliche Länge abgeschnitten und Oberteile und Unterteile zusammengesteckt.

20

Die Ober- und Unterteile ließen sich nur schwer von Edelstahlstiften lösen und ineinanderstecken. Die Kapseln waren sehr weich und verformbar. Nach 3monatiger Lagerung bei 23°C und 53 % relativer Luftfeuchte waren die Kapseln stark verformt, z.T. zu

- 25 einem Polymerklumpen zusammengelaufen.

30

35

40

45

Hartkapseln, enthaltend Polymerisate von Vinylestern und Polyethern, deren Verwendung und Herstellung

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Hartkapseln, enthaltend

- 10 (A) Polymerisate, die erhältlich sind durch radikalische Polymerisation von
- a) mindestens einem Vinylester in Gegenwart von
 - 15 b) polyetherhaltigen Verbindungen und
 - c) gegebenenfalls eines oder mehreren weiteren copolymerisierbaren Monomeren c) und anschließender zumindest teilweiser Verseifung der Esterfunktionen der ursprünglichen Monomere a),
- 20 mit der Maßgabe, daß bei Abwesenheit eines weiteren copolymerisierbaren Monomers c), die polyetherhaltige Verbindung b) ein mittleres Molekulargewicht $\leq 10\ 000$ haben muß.
- 25 (B) gegebenenfalls strukturverbessernde Hilfsstoffe und
- (C) weitere übliche Hüllbestandteile, deren Herstellung und Verwendung.

30

35

40

45